DAS REZIDIV BEI DER BEHANDLUNG DER AKUTEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG PRÄMONITORISCHER BLUTBILDVERÄNDERUNGEN

Marion Wiedemann

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0032

Aus der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

DAS REZIDIV BEI DER BEHANDLUNG DER AKUTEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG PRÄMONITORISCHER BLUTBILDVERÄNDERUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Marion Wiedemann
aus
Nördlingen
1978

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der

Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R.J. Haas

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINER MUTTER, FRAU ELLY WIEDEMANN, GEWIDMET

Herrn Professor Dr.med. R.J. Haas danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die stets freundlich gewährte Hilfe und Anleitung.

Mein Dank gilt auch Frau Dr.med.G. Janka für die konstruktive Unterstützung.

Außerdem möchte ich dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (Prof. Dr.med. K.Überla) für die statistische Beratung meinen Dank aussprechen.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	PROBLEMSTELLUNG	5
3.	PATIENTEN, MATERIAL - METHODEN	6
3.1.	Vorstellung des Patientengutes	6
3.2.	Methoden	7
3.2.1.	Statistische Methoden	8
3.2.2.	Ermittlung der Blutzellanzahl	8
3.2.3.	Auftrennung des Patientengutes	8
3.2.3.1.	Rezidive	9
3.2.3.2.	Rezidivtypen	9
3.2.3.3.	Therapiewechsel	9
3.2.4.	Zeitpunkt der Blutentnahme	9
4.	WELCHE BLUTBILDVERÄNDERUNGEN KÜNDEN EIN REZIDIV AN ?	11
	ERGEBNISSE	11
4.1.	Vergleich hämatologisches Rezidiv / ZNS Rezidiv	11
4.2.	Hoden-Rezidiv	15
4.3.	Patientengut männlich / weiblich	15
4.4.	Vergleich Risiko-Kinder / nicht Risiko-Kinder	15
4.5.	Vergleich Therapie A / Therapie B	16
4.6.	FRIEDMANN-Test	21
4.7.	Zusammenfassung	22
5.	WELCHE THERAPIEBEDINGTEN ERKRANKUNGEN WURDEN BEOBACHTET ?	24
	STEHEN SIE IM ZUSAMMENHANG MIT TYPISCHEN BLUTBILDVERÄNDERUNGEN ?	24
	ERGEBNISSE	24
5.1.	Infekte	24
5.2.	Knochenschmerzen	25
6.	LIFE TABLE ANALYSE	27
6.1.	Überlebensrate / 5 Monate	27
6.2.	Gesamtüberlebenszeit	29
6.3.	Überlebensmuster	31
6.4.	Dauer der 1.kompletten Remission	32
7.	DISKUSSION	35
8.	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	43
9.	LITERATURVERZEICHNIS	47

1. EINLEITUNG

Unter Leukämie versteht man eine Erkrankung, die sich als Störung der Hämopoese manifestiert. Typisch dafür ist eine Infiltration des hämatopoetischen Systems mit atypischen unreifen Zellen einer bestimmten Zellart. Diese können aber auch aufgrund ihres malignen Charakters via Blutbahn nicht blutbildende Organe wie Hoden, Meningen, Haut oder Nieren befallen. Aus den erworbenen "leukämischen" Veränderungen, die sich an den funktionellen und strukturellen Defekten der Blutzellen zeigen, resultiert eine Insuffizienz des hämatopoetischen Systems.

Zytologische und zytochemische Kriterien der vorherrschenden atypischen Blasten erlauben in den meisten Fällen eine Unterscheidung in verschiedene Leukämieformen. Dies ist in erster Linie bedeutend für die Prognose.

Um die Frage nach der Ursache dieser Krankheit zu beantworten, werden verschiedene, letztlich nicht bewiesene Theorien herangezogen. Man mißt genetischen Faktoren, Chromosomenanomalien, ionisierenden Strahlen, chemischen Agentien einige Bedeutung bei. Etliche indirekte Beweise sprechen auch für eine Virusätiologie.

Am Beginn der Erkrankung stehen einige charakteristische Symptome wie Fieber, Blässe, Müdigkeit, Appetitlosigkeit (7, 16, 27). Manche Kinder klagen über Leib- oder Knochenschmerzen, wobei die letztgenannten teilweise mit Rötung und Schwellung verbunden sind und wechselnd auftreten. Auffallend ist ebenso die erhöhte Blutungsneigung der Haut, Schleimhäute oder der inneren Organe (27). Es kann auch schon anfangs eine Infiltration von Leber, Milz und Lymphknoten mit leukämischen Zellen feststellbar sein.

Das Ziel der Therapie ist die Vernichtung der proliferierenden atypischen Zellen. Dafür stehen Corticoide (Wirkungsmechanismus: Störung der DNS-Synthese), Alkaloide (Hemmung der Mitose), Antimetaboliten (DNS-Synthesestopp durch Einbau chemisch ähnlicher Substanzen), alkylierende Substanzen (Hem-

mung der DNS-Synthese), zytostatische Antibiotika (Hemmung der RNS-Synthese) und Enzyme wie L-Asparaginase (Asparagin-Entzug der sensiblen Tumorzellen) zur Verfügung (1, 7, 12). Zusätzlich ist eine fraktionierte Bestrahlung des ZNS als Prophylaxe indiziert, da die Blut-Liquor-Schranke die Zytostatika nicht in genügend hohem Maße permeiren läßt und die Leukämiezellen im Bereich der Arachnoidea bis tief in die Hirnwindungen reichen. Die gleichzeitige intrathekale Gabe von Methotrexat hat sich als sehr günstig erwiesen, wie RUTHERFORD und das PINKEL-Team nachgewiesen haben. So war es möglich, die Frequenz der Meningiosis leucaemica von 50% auf 10% zu senken.

Diese genannten Stoffklassen und Behandlungsmethoden werden zellzyklusgerecht angewendet und verschieden kombiniert, je nachdem ob es sich um die Remissionsinduktion, Konsolidierung oder Remissionserhaltung handelt (7, 8, 12).

Während der Remission ist der Patient symptomfrei; sein peripheres Blutbild liegt im Bereich der Normalwerte, das Knochenmark enthält höchstens 5% Blasten und 35% Lymphozythen.

Bei einer Teilremission weist das Knochenmark über 5% Blasten auf, es zeigt daneben jedoch eine ausreichende Hämatopoese.

Steigt der Blastenanteil auf über 25%, so spricht man von einem Knochenmark-Rezidiv. Ebenfalls sind ZNS- oder Hodenbefall als Rezidive zu bezeichnen.

In 50 - 70% der Krankheitsfälle muß mit dem Auftreten eines Rezidivs gerechnet werden. Jedoch wegen der gerade in den letzten Jahren ständig modifizierten, sehr aggressiven Therapie konnte die Überlebensrate beträchtlich gesteigert werden (2, 25, 34). "v.HARNACK" gibt eine Überlebenszeit von 30 - 36 Monaten und eine Heilungsrate von 15 - 20% an (10), JACQUILLAT (12) berichtet ebenfalls von einem 3-jährigen Überleben bei 50% der Fälle.

Nach den augenblicklichen Erfahrungen und Kenntnissen kann die zytostatische Therapie nach 2 1/2 bis 3-jährigem rezidivfreien Intervall abgesetzt werden. Wie KRIVIT et al. (15) zeigen konnten, ist danach die Rezidivhäufigkeit gleich groß, ob man die Therapie fortführt oder beendet. Doch begünstigen

gerade die immunsuppressive Therapie und die Granulozytopenie das Auftreten von bakteriellen, viralen und fungalen Infekten, die die häufigste Todesursache mit 5 - 16% darstellen (17).

Die vorliegende Arbeit soll auf das Gebiet der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) beschränkt bleiben, die nach der Kieler-Lymphom-Klassifikation zu den malignen Lymphomen von hohem Malignitätsgrad gerechnet wird. Dieses Krankheitsbild ist bei Kindern am häufigsten (68% : FRAUMENI et al.1971, 78% : SIMONE 1974) anzutreffen und weist, da es therapeutisch besser beeinflußbar ist als die akute myeloische Leukämie, die beste Prognose im Vergleich zu den anderen Leukämieformen auf.

Es wäre wünschenswert für die an ALL erkrankten Kinder, insbesondere aber auch für den behandelnden Arzt, Hinweise auf ein nahendes Rezidiv möglichst frühzeitig zu erhalten.
So wäre die große Chance gegeben, mit gezielter Therapie, wenn möglich das Rezidiv zu verhindern. Zugleich ist auch von Interesse, ob diesen Kindern tatsächlich in kurzen Zeitabständen eine Knochenmarkpunktion zugemutet werden muß. Vielleicht würde eine ("schmerzlosere") Blutentnahme genügen, um das hämopoetische System in ausreichendem Maße beobachten zu können.
So ist trotz der seit den 60-iger Jahren ständig weiterentwickelten Therapieschemata, die teils sehr aggressiv konzipiert sind (25), bei ALL-Patienten mit dem wiederholten Auftreten von Rezidiven zu rechnen. Diese Rezidive, die sich als hämatologisches-, ZNS- oder Hoden-Rezidiv klassifizieren lassen, stellen für den behandelnden Arzt immer wieder ein großes Problem dar.
Im Moment fehlt es leider noch an mehreren verfügbaren Parametern, die ein Rezidiv ankündigen. Die Diagnosestellung "Rezidiv" aus dem Knochenmark- und Liquorpunktat ist weit verbreitet und hinreichend bekannt, aber warum soll das im Vergleich zu den Punktaten häufiger gemachte Blutbild nicht auch Hinweise geben können ?

Diese Frage soll im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen, zumal darüber in der Literatur nichts zu finden ist.

Es war auch Ziel dieser Arbeit, im Rahmen der Blutbildbetrachtungen vor dem Rezidiv das Blutbild bei einem Infekt näher zu untersuchen.
Die Erfahrung zeigte, daß Kinder, die an ALL erkrankt sind, häufiger von Infekten befallen werden als andere Kinder. Häufigkeit und Ursache hängen u.a. vom Zustand des Knochenmarks, von sog. "barrier defenses" (17) und vom Einsatz immun- und myelosuppressiver Medikamente ab. Als wichtigster prädisponierender Faktor wird die Granulozytopenie bei bakteriellen Infekten diskutiert, wobei LEVINE et al. die Schwere der Krankheit umgekehrt proportional zur absoluten peripheren Granulozytenzahl setzen. Die Lymphozytopenie spielt scheinbar eine Rolle beim Auftreten von viralen und fungalen Infekten.
Im Falle, daß Blutbildveränderungen typisch für das Auftreten eines Rezidivs sind, sollte als zusätzliche Aufgabe geprüft werden, ob interkurrente Infekte ähnliche oder gleichartige Blutbildveränderungen machen.

2. PROBLEMSTELLUNG

Mit dieser Arbeit soll bei an ALL erkrankten Kindern untersucht werden, welche Forderungen an eine optimale Therapie zu stellen sind, um ein möglichst langes rezidivfreies Überleben zu gewährleisten. Zwei Aspekte sollten bei der Studie besonders Beachtung finden.

Primär sollen die Werte des peripheren Blutes in den 9 Wochen vor dem Rezidiv unter verschiedenen Aspekten näher betrachtet werden, um eine Aussage machen zu können, ob es überhaupt den typischen Parameter für ein Rezidiv gibt. Dies war von besonderem Interesse für uns, da darüber in der Literatur nichts auffindbar ist.

Falls diese Frage positiv beantwortet werden kann, stellt sich in der Folge das Problem, welche der in den Jahren 1966 - 1976 angewandten Therapieformen größere Erfolge bei der Remissionserhaltung aufweisen kann.
Ein Vergleich der Ergebnisse derartiger Therapieschemata anderer Zentren mit eigenen Resultaten kann zusätzlich Informationen zur Problemlösung beisteuern.

3. PATIENTEN, MATERIAL-METHODEN

3.1. Vorstellung des Patientengutes

Von Januar 1966 bis Dezember 1976 wurden in der v.Haunerschen Kinderklinik der Universität München insgesamt 181 Kinder mit ALL behandelt. Bei 19 Patienten konnte der Leukämietyp nicht mehr exakt festgestellt werden. Von 42 Kindern fehlten auswertbare Ergebnisse. Somit verblieb eine Anzahl von 120 Kindern als brauchbares Patientengut.

Für die Durchführung der Tests in Abschnitt 4.5. und 6.2. wurden die erkrankten Kinder entsprechend ihrer Therapieform aufgeschlüsselt. Mit Therapie A, die der Studie VII des St.Jude's Research Hospital, Memphis entspricht, wurden 39 Kinder behandelt, mit Therapie B (≙ der Memphis-Studie VI A) waren es 80 Kinder.

Zur Beantwortung der übrigen Fragen kam das gesamte Patientengut (120 Kinder) zur Auswertung, das einen Querschnitt hinsichtlich Alter, sozialer und regionaler Herkunft der an einer Universitätsklinik behandelten Kinder darstellt (siehe auch Tabelle 1).

3.2. Methoden

3.2.1. Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung kamen folgende Testmethoden zur Anwendung:

a) "t-Test" für unverbundene Stichproben, die einer Normalverteilung folgen. Damit wurden Blutwerte 3, 6, 9 Wochen vor Auftreten eines Rezidivs in Bezug auf signifikante Unterschiede miteinander verglichen.
Literatur: siehe GEIGY-Tabellen (4)

b) "FRIEDMANN-Test", der eine Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben darstellt.
Dieser Test fand Anwendung bei der Fragestellung, ob sich im allgemeinen (d.h. ohne Aufschlüsselung in die einzelnen Rezidivtypen) ein Rezidiv im Laufe von 9 Wochen vor der Manifestation anhand zu ermittelnder Parameter ankündigt.
Literatur: Lothar SACHS: "Angewandte Statistik" (26)

c) "MANTEL-HAENSZEL-Test". Mittels dieser Tests konnte das Überlebensmuster der in Studie (Therapie) A und Studie (Therapie) B erfaßten Kinder pro Absterbeintervall, das wir in unserem Fall auf 6 Monate festlegten, miteinander verglichen werden.
Literatur: N.MANTEL (18), R.PETO (20), R.PETO u.J.PETO (21)

d) "LIFE TABLE Analyse" nach CUTLER u. EDERER
I. Mit diesem Testverfahren wurde die "Survival Rate" der in einem Zeitraum von 6 Monaten behandelten Kinder errechnet. Wurden z.B. 10 Kinder innerhalb eines halben Jahres behandelt und überlebten davon 8 Kinder diesen Zeitraum, so ergibt sich eine "Survival Rate" von 80% / 6 Monate.
II. Als zweiter Punkt konnte damit die Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs dargestellt werden, wobei zu ergänzen wäre, daß alle Werte von Studie (Therapie) A der Wirklichkeit entsprechen (Gesamtbeobachtungszeitraum: 1.1.1966 bis 31.12.1976), daß aber die angegebenen Prozentzahlen von Studie (Therapie) B nur für die Dauer von 5 1/2 Jahren (Beobachtungszeitraum: 1.7.1971 bis 31.12.1976) dem Tatsächlichen entsprechen, ab diesem Zeitpunkt jedoch als prospektiv zu deuten sind.
Literatur: CUTLER u. EDERER (3)

e) "LIFE TABLE Analyse" nach KAPLAN u. MEIER
Mit dieser Form einer L.T.A. konnte die Dauer der 1.kompletten Remission errechnet und die erhaltenen Werte der beiden Studien A u. B vergleichend in einem Diagramm dargestellt werden.
Literatur: KAPLAN u. MEIER (14)

Anmerkung zu den Life Table Analysen:
Sie beinhalten alle eine Vorausberechnung, die bei der Interpretation der Diagramme unbedingt mit berücksichtigt werden muß !

3.2.2. Ermittlung der Blutzellanzahl

Es wurde den an ALL erkrankten Kindern in Abständen von 3 Wochen Blut genommen und anschließend ein Differentialblutbild mittels panoptischer Färbung nach PAPPENHEIM (20 Minuten) erstellt, wobei jeweils 100 kernhaltige (Leukozyten-)Zellen differenziert wurden. Auf diese Weise konnten Lymphozyten, Granulozyten, Eosinophile Granulozyten und Monozyten bestimmt werden (rel.% // abs.Zahl /mm^3).

Das Hämoglobin wurde mit dem Hämoglobinometer am COULTER - COUNTER (ELEKTRONIC) spektrometrisch gemessen (g / 100 ml).
Auch die Gesamtleukozytenzahl ist mit dem COULTER - COUNTER (ELEKTRONIC) bestimmt worden (Anzahl /mm^3).

Zur Thrombozytenzählung wurde Vollblut mit einer hypotonen Lösung (Novocain) verdünnt. Nach der Hämolyse der Erythrozyten wurden die Thrombozyten in der Zählkammer im Phasenkontrastmikroskop ausgezählt (Anzahl /mm^3).

3.2.3. Auftrennung des Patientengutes

Zur Durchführung der verschiedenen Tests war es nötig, das Gesamtpatientengut von 120 Kindern entsprechend den Test-Anforderungen aufzuschlüsseln.

3.2.3.1. Rezidive

Von den oben genannten Kindern (Anzahl 120) hatten 69 ein oder mehrere Rezidive, 5 Kinder konnten wegen mangelnder Aufzeichnungen nicht berücksichtigt werden, 46 Kinder hatten nie ein Rezidiv.

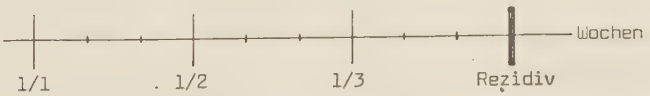
3. 2.3.2. Rezidivtypen

Von den insgesamt registrierten Rezidiven (2 Kinder hatten bis zu 8 Rezidive) entfielen auf das hämatologische Rezidiv 39 Registrierungen, auf das ZNS-24 und auf das Hodenrezidiv 4. Diejenigen Rezidive, bei denen das komplette Blutbild in allen Einzelheiten nicht mehr eruiert werden konnte, sind nicht berücksichtigt.

3.2.3.3. Therapiewechsel

Von 120 Kindern wurden 80 nach Therapie B und 39 nach Therapie A behandelt, 1 Kind fiel aus der Studie. Für den Vergleich der beiden Therapieschemata kamen 38 Kinder mit Therapie B und 35 Kinder mit Therapie A (d.h. jeweils vollständig erfaßte Blutbilder vor dem Rezidiv) in die Studie.

3.2.4. Zeitpunkt der Blutentnahme



Die bei dieser Arbeit untersuchten Blutbilder stammen von Blutentnahmen 9 Wochen, 6 Wochen und 3 Wochen vor dem Auftreten eines Rezidivs.

Tab. 1: Patientengut im Beobachtungszeitraum 1.1.66 bis 31.12.76

Gesamtpatientengut		181	100
Nicht brauchbares Patientengut	Fehlende Krankengeschichten	42	23,2
	Ohne Angabe des Leukämietyps	19	10,5
Brauchbares Patientengut		120	66,3
	Mädchen	67	55,8
	Jungen	53	44,2
	Am 31.12.76 noch am Leben	42	35

Tabelle 2: Therapieformen

Studie	Remission induction	Intensiv Phase	ZNS-Therapie	Erhaltungs-Therapie
A: Jan.66- Juni 71	Pred + VCR	- -	2400 rd + i.th.MTX	6-MP MTX Cyclo + Pred.
B: Juli 71- Dez. 76	Pred + VCR + Dauno + ASP	6-MP MTX Cyclo	2400 rd	6-MP, MTX, Cyclo Pred + VCR

4. WELCHE BLUTBILDVERÄNDERUNGEN KÜNDEN EIN REZIDIV AN ?

ERGEBNISSE

4.1. Vergleich hämatologisches Rezidiv / ZNS-Rezidiv

Der t-Test für unabhängige Stichproben (4) ergab beim Vergleich des hämatologischen Rezidivs mit dem ZNS-Rezidiv folgende Erkenntnisse, die in Abb. 1a, b graphisch dargestellt und in Tab. 3a, b, c festgehalten sind.

Tabelle 3a: Aufstellung der signifikanten Werte in absoluten Zahlen (Anzahl/mm^3)

Lymphozyten	Zeit	Häm.Rez.	ZNS-Rez.
	1/1	1375	1232
	1/2	1611	1169
	1/3	1618	1191

Tabelle 3b: Hämatologisches Rezidiv

		Hb	Thr	Leu	Gra	Lym	Mono	Eos
		g/100ml	x 10^3	x 10^3	%	%	%	%
1/1	Mittelwert	11,54	179	4,9	63,2	28	5,3	3,3
	Standardab.	1,4	75,6	4,1	18,3	18,5	3,9	3,8
	S.E.M.	0,25	13,1	0,7	3,3	3,3	0,7	0,7
1/2	Mittelwert	11,61	*191,4	4,6	53,9	*35	6,9	3,5
	Standardab.	1,8	* 91,5	3,3	20,8	*22,2	6,5	3,9
	S.E.M.	0,3	* 16,4	0,5	3,7	* 3,9	1,1	0,7
1/3	Mittelwert	10,8	142	3,9	49,3	41,4	4,8	3
	Standardab.	2	71	1,8	25,5	26,9	6,6	3,9
	S.E.M.	0,3	12,2	0,3	4,4	4,6	1,1	0,6

Tabelle 3c: ZNS - Rezidiv

		Hb	Thr	Leu	Gra	Lym	Mono	Eos
		g/100ml	x 10^3	x 10^3	%	%	%	%
1/1	Mittelwert	11,8	228	4,5	61,1	26,9	7,1	3,7
	Standardab.	1,4	81,6	1,9	22,5	20,4	5,4	2,6
	S.E.M.	0,3	19,2	0,4	5,4	4,9	1,3	0,6
1/2	Mittelwert	11,7	*213	2,4	61	*26,4	6,3	4
	Standardab.	1,4	*56,1	1,7	14,8	*16,7	4,8	3,2
	S.E.M.	0,3	*12,8	0,3	3,5	* 3,9	1,1	0,7
1/3	Mittelwert	11,5	194	4,4	61,2	26,8	5,6	4,5
	Standardab.	1,1	83,6	1,8	16,8	19,8	4,2	4,3
	S.E.M.	0,2	19,7	0,4	3,9	4,6	1	1

Anmerkung: Die eindeutig signifikanten Werte sind eingerahmt, die an der Grenze des Signifikanzniveaus von 0,05 liegenden Werte sind mit * gekennzeichnet.

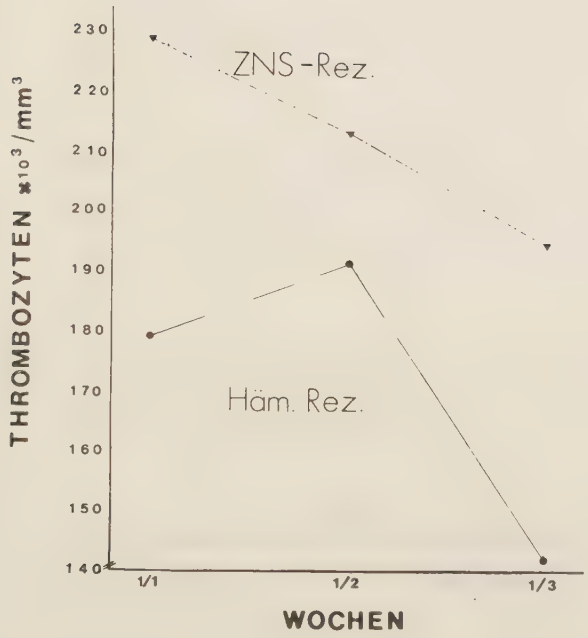


Abb. 1a: Vergleichende Darstellung der Thrombozytenzahlen (abs. Zahl/mm^3) vor dem Auftreten eines ZNS-Rezidivs und hämatologischen Rezidivs.

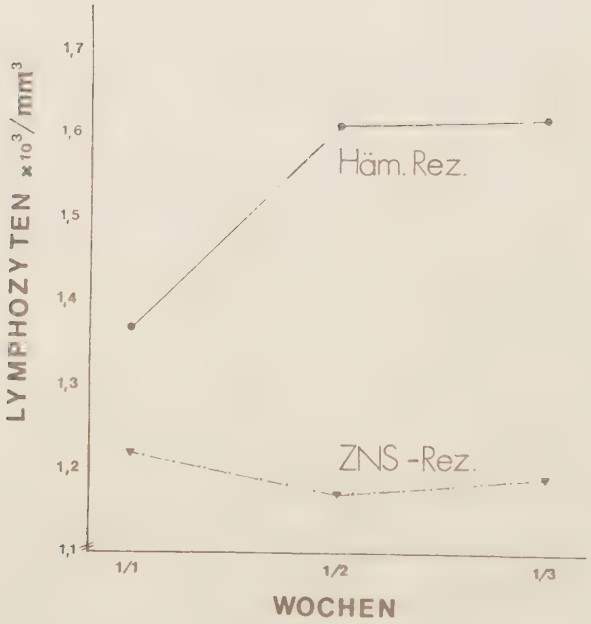


Abb. 1b: Vergleichende Darstellung der Lymphozytenzahlen (abs. Zahl/mm^3) vor dem Auftreten eines ZNS-Rezidivs und hämatologischen Rezidivs.

Beim hämatologischen Rezidiv fällt auf, daß die Thrombozytopoese 6 Wochen vor dem Rezidiv stimuliert und 3 Wochen davor stark subprimiert wird. Die Lymphozyten steigen, wie in Abb. 1b ersichtlich, während der 9-wöchigen Beobachtungszeit an.

Das ZNS-Rezidiv weist einen fast linearen Abfall der Thrombozyten auf, die Lymphozyten bewegen sich während des Beobachtungszeitraumes geringfügig um den Wert 1200/mm^3.

4.2. Ebenso wurden auch die Blutbilder beim Hoden-Rezidiv dem t-Test unterzogen. Wie zu erwarten, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutwerten Hoden-Rezidiv / andere Rezidivarten festgestellt werden.

4.3. Ebenso zeigte der t-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede der Blutbilder von männlichen und weiblichen erkrankten Kindern.

4.4. Außerdem wollten wir wissen, ob sich die Risiko-Kinder in ihren Blutwerten von den Nicht-Risiko-Kindern unterscheiden. Die Einteilung erfolgte nach den zum damaligen Diagnosezeitpunkt üblichen Kriterien wie Alter $< 2, > 10$, Anfangs-Leukozytenzahl $> 25\,000$, Mediastinaltumor, Hepatosplenomegalie, ZNS-Beteiligung. Auch in diesem Fall konnten mit dem t-Test keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

4.5. Vergleich Therapie A / Therapie B

Nachdem im Juli 1971 an der Münchner Universitäts-Kinderklinik ein neues Therapieschema ($\hat{=}$ Studie VI A des St.Jude's Research Hospital, Memphis) eingeführt worden war, interessierte uns die Frage, ob die neue Therapieform (Therapie B) das Blutbild evtl. in anderer Weise beeinflussen würde als die bisher angewandte Therapie A ($\hat{=}$ Studie VII des St.Jude's Research Hospital,

Memphis). Um diese Überlegung beantworten zu können, wurden wieder, wie oben schon beschrieben, Blutbilder aus der Zeit von 9 Wochen vor dem Auftreten eines Rezidivs mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht.
Dabei stellte sich heraus, daß bei einem Signifikanzniveau von 0,05 die Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten signifikant unterschiedliche Werte aufwiesen, je nachdem ob nach dem herkömmlichen oder "neuen" Schema therapiert worden war.

Zum besseren Verständnis werden die signifikant unterschiedlichen Werte in Tab. 4a und in Abb. 2 in absoluten Zahlen (Anzahl/mm^3) dargestellt.

Tabelle 4a

	Zeit	Therapie A	Therapie B
Granulozyten	1/1	2264,4	3307,5
	1/2	1213,6	2558,4
	1/3	865,8	2375,1
Lymphozyten	1/1	2458,2	1127
	1/2	2190,4	904,8
	1/3	2718,3	1084,2
Monozyten	1/1	204	318
	1/2	99,9	296,4
	1/3	124,8	226,2

So zeigte sich, daß die nach Therapie B behandelten Kinder insgesamt betrachtet eine höhere Granulozytenzahl aufwiesen, deren Verhalten vor dem Rezidiv jedoch bei beiden Therapieschemata ähnlich ist, d.h. ein ständiger Abfall ist feststellbar.
Während bei Therapie A die Lymphozyten zum Rezidiv hin enorm ansteigen, ist bei Therapie B eine Lymphozytopenie mit geringem Anstieg zu verzeichnen.
Bei den Monozyten bewirkt der Therapiewechsel bei insgesamt erhöhter Anzahl ein Absinken während 1/1 ⟶ 1/3. Die vor Juli 1971 behandelten Kinder zeigen niedrigere Monozytenwerte, wobei ein starker Abfall 1/1 ⟶ 1/2 und ein Wiederanstieg 1/2 ⟶ 1/3 auffällig ist.

Tabelle 4b: Therapie B (Juli 1971 - Dezember 1976)

		Hb	Thr	Leu	Gra	Lym	Mono	Eos
		g/100ml	$\times 10^3$	$\times 10^3$	%	%	%	%
1	Mittelwert	11,5	196	4,9	67,6	23	6,5	3
	Standardab.	1,6	87,6	4,1	15,5	16,1	5	3,1
	S.E.M.	0,2	15,5	0,7	2,8	2,9	0,9	0,5
2	Mittelwert	11,5	197	3,9	65,6	23,2	7,6	2,9
	Standardab.	1,4	83,1	2	13,6	12,9	6,7	2,6
	S.E.M.	0,2	15,1	0,3	2,5	2,3	1,2	0,4
3	Mittelwert	10,8	157	3,9	60,9	27,8	* 5,8	3,4
	Standardab.	1,6	84,4	1,9	18,6	18,9	* 6,6	4,1
	S.E.M.	0,2	14,7	0,3	3,2	3,3	* 1,1	0,7

Tabelle 4c: Therapie A (Januar 1966 - Juni 1971)

		Hb	Thr	Leu	Gra	Lym	Mono	Eos
		g/100ml	$\times 10^3$	$\times 10^3$	%	%	%	%
1	Mittelwert	11,8	207	5,1	44,4	48,2	4	2,8
	Standardab.	1,0	91,4	2,2	16,1	15,6	2,2	2,1
	S.E.M.	0,3	34,5	0,8	6	5,9	0,8	0,8
2	Mittelwert	11,1	207	3,7	32,8	59,2	2,7	4,4
	Standardab.	2,2	90	1,3	16,6	20	2,1	3,7
	S.E.M.	0,8	34	0,4	6,2	7,5	0,8	1,4
3	Mittelwert	10,6	165	3,9	22,2	69,7	* 3,2	3
	Standardab.	2,9	89	1,5	15,4	15,5	* 5,7	3,1
	S.E.M.	1,1	33,6	0,5	5,8	5,8	* 2,1	1,1

Anmerkung: Die nach dem Signifikanzniveau von 0,05 signifikanten Werte sind eingerahmt, die Grenzwerte mit * gekennzeichnet.

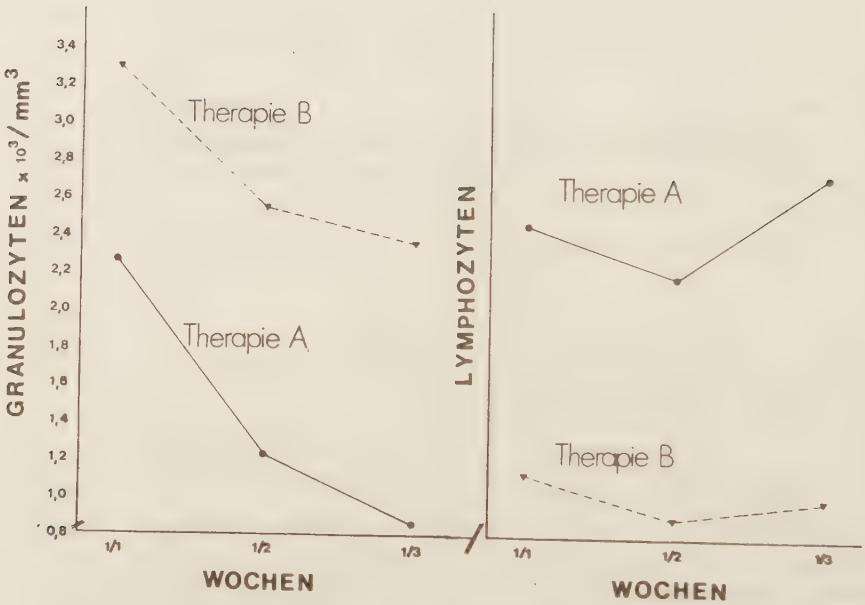


Abb. 2a: Vergleichende Darstellung der Einflußnahme von Therapie A und Therapie B auf die Granulozyten- und Lymphozytenzahlen (abs. Zahl/ mm^3) vor dem Auftreten eines Rezidivs.

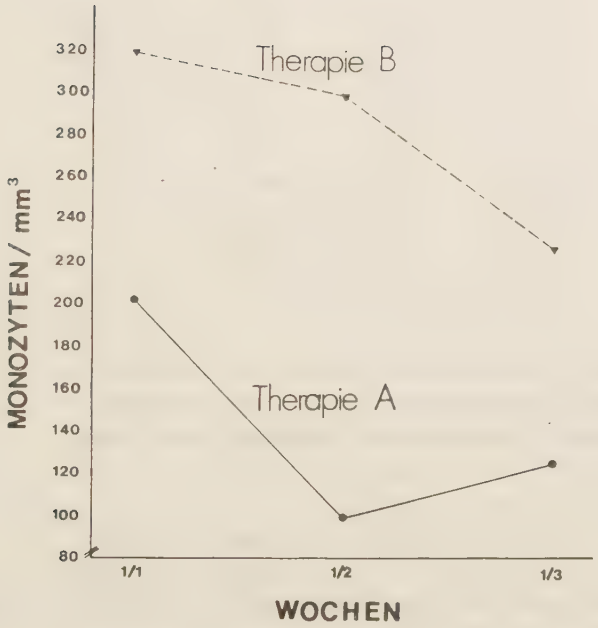


Abb. 2b: Vergleichende Darstellung der Einflußnahme von Therapie A und Therapie B auf die Monozytenzahlen (abs. Zahl/mm^3) vor dem Auftreten eines Rezidivs.

4.6. FRIEDMANN-Test

Es wurden im Rahmen unserer weiteren Überlegungen 3, 6 und 9 Wochen vor dem Rezidiv ohne Berücksichtigung des Rezidivtyps Blutbilder dem FRIEDMANN-Test unterzogen.

Tabelle 5 FRIEDMANN-Test (in Benutzung der Chi-Chadrat-Verteilung mit 2 Freiheitsgraden)

	Rank 1/1 SUM	Rank 1/2 SUM	Rank 1/3 SUM	statistisch signifikant +/-
HB	79,0	92,0	75,0	-
Thr	89,0	87,0	70,0	-
Leuco	92,0	81,0	73,0	-
Granulo	97,5	79,0	75,5	+
Lympho	68,0	89,0	95,5	+
Monos	88,0	89,0	75,0	-
Eos	85,5	85,5	81,0	-

Ergebnisse: bei der Auswertung des FRIEDMANN-Tests zeigte sich, daß nur die Granulozyten und Lymphozyten während des oben genannten Zeitraums einer (statistisch signifikanten) Bewegung unterworfen sind (siehe Tab. 5 und Abb. 3).

Neun Wochen vor dem Rezidiv weisen die Granulozyten den höchsten "Rang" auf (Werte in Tab. 5 stellen keine Absolutzahlen dar !) und 3 Wochen vor dem Rezidiv den niedrigsten.

Die Lymphozyten verhalten sich umgekehrt, d.h. sie beginnen 9 Wochen vor dem Rezidiv mit dem niedrigsten "Rangwert" und steigen 1/1 ⟶ 1/3 auf den höchsten an.
Die damit nachgewiesene Subprimierung der Granulozytopoese und die Induzierung der Lymphozytopoese als Hinweis auf ein kommendes Rezidiv sind wohl als eine der wichtigsten Ergebnisse unserer Blutbildbetrachtungen zu werten.

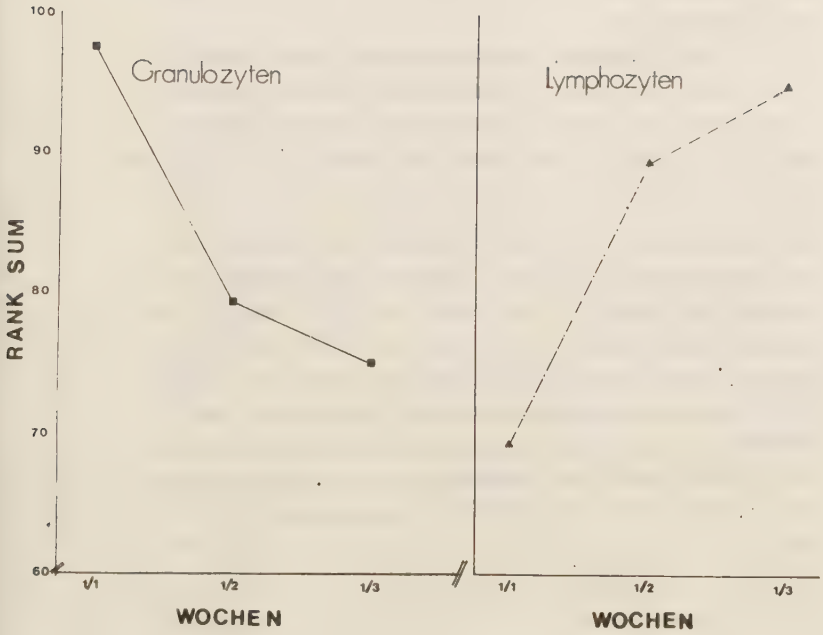


Abb. 3: FRIEDMANN-Test: Darstellung der statistisch signifikanten Rangwerte der Granulozyten und Lymphozyten im Zeitraum von 9, 6 und 3 Wochen vor dem Auftreten eines Rezidivs.

4.7. Zusammenfassung

Die im vorangegangenen Kapitel angestellten Untersuchungen des Blutbildes an ALL erkrankten Kindern zeigen im Ganzen gesehen folgendes: Störungen der Hämatopoese sind nicht nur im Knochenmarkpunktat nachweisbar, sondern auch im Blut, und was von größter Bedeutung ist, sogar im Zeitraum von 9 Wochen vor Rezidivauftritt.
Als wichtigste Parameter sind Granulozyten und Lymphozyten zu nennen. Blutzellen wie Monozyten oder Eosinophile Granulozyten blieben nach dem FRIEDMANN-Test statistisch gesehen unauffällig, obwohl wir uns gerade von diesen Zellarten einige Hinweise auf ein Rezidiv versprochen hatten.

Für die Behandlung von Leukämiepatienten kann prognostisch festgestellt werden, daß die in Abständen vorgenommene Blutentnahme auch weiterhin ihren festen Platz zur Kontrolle der Remission behaupten wird. Ob auf die zusätzliche Knochenmarkpunktion in Zukunft evtl. verzichtet werden kann, möchte ich im Moment noch bezweifeln, da sich Veränderungen der Hämatopoese zwar im Blutbild manifestieren, aber leider nur sehr diskret, sodaß eine jahrelange Erfahrung des behandelnden Arztes speziell in diesem Punkt vorausgesetzt werden müßte.

Tabelle 6: Erkrankungen von 120 Kindern, die im Zeitraum 1.1.66 - 31.12.76 an der v.Haunerschen Kinderklinik, München behandelt wurden

Bronchitis	xxxxxxx
Grippe	xxxxxx
Herpes-Zoster	xxxxxxxxxxxxxxxxxx
Hepatitis	xxx
Laryngitis	x
Masern	xxxx
Meningitis	xxxxx
Mumps	xxx
Pertussis	x
Röteln	x
Sinusitis	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Varizellen	xxxxxxxxxxxx
Pneumonie	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Angina	xxx
Cystitis	xx
Enteritis	xxxx
Otitis media	xxxxxxx
Bauchkoliken	xx
Soor	xxxxxxxxxx
Exantheme	xxxx
Stomatitis	xx
Knochenschmerzen	xxxxxxxxxxxxxxxx

5. Welche therapiebedingten Erkrankungen wurden beobachtet? Stehen sie im Zusammenhang mit typischen Blutbildveränderungen ?

ERGEBNISSE

5.1. Infekte

Wir stellten uns die Frage, ob Infektionskrankheiten irgendwelchen Einfluß auf das Blutbild nehmen können, sodaß eine klare Aussage über leukämische Veränderungen erschwert sein kann.

In der folgenden Tab. 6 sind die Erkrankungen zusammengestellt, die in 120 Krankengeschichten während des Beobachtungszeitraumes von Januar 1966 bis Dezember 1976 vermerkt waren. Eine Garantie auf Vollständigkeit kann natürlich nicht gegeben werden.

Wir untersuchten die für Leukämie-Kranke besonders gefährlichen Infekte wie Varizellen, Herpes-Zoster, Pneumonie, Sinusitis (11, 17, 29, 30, 33). Es wurden aus den noch verfügbaren Blutbildern Mittelwerte und Standardabweichung ermittelt, und zwar am Erkrankungstag und zu einem Zeitpunkt, wo das Kind in Remission und "beschwerdefrei" war.

Tabelle 7: Blutbild am Erkrankungstag

Varizellen

	Hb	Thr	Leuco	Gra	Lym	Mono	Eos
	g/100ml	x 10^3	x 10^3	%	%	%	%
Mittelwert	10,9	155	6,1	58	30	6	2
Standardab.	1,2	89	2,9	28	24	7	2,2
Maximum	11,7	264	9,65	84	71	20	5
Minimum	9,4	43	2	8	11	1	0

Herpes-Zoster

	Hb	Thr	Leuco	Gra	Lym	Mono	Eos
	g/100ml	x 10^3	x 10^3	%	%	%	%
Mittelwert	11,6	201	3,3	61	28	8	4
Standardab.	2	115	2,1	21	20	7	4
Maximum	15,9	513	7,5	90	58	26	13
Minimum	9,1	86	1,5	31	1	0	0

Sinusitis

	Hb	Thr	Leuco	Gra	Lym	Mono	Eos
	g/100ml	x 10^3	x 10^3	%	%	%	%
Mittelwert	10,5	214	4	56	25	8	5
Standardab.	0,9	97	2	30	24	7	8
Maximum	12	415	9,4	97	94	22	33
Minimum	9,5	94	I,35	4	3	0	0

Im Fall der Pneumonie konnte nicht mehr eruiert werden, ob es sich bei den Erkrankungen um Infekte viraler oder bakterieller Genese handelte.
Der Vergleich erbrachte folgendes: Die oben genannten Infektionskrankheiten weisen Blutwerte auf, die sich von denen eines Rezidivs unterscheiden. Wie oben schon erwähnt (siehe FRIEDMANN-Test) kommen für die Erkennung eines Rezidivs nur Granulozyten und Lymphozyten in Frage. Es ist jedoch im Falle der Infekte der oben beschriebene Abfall der Granulozyten und der Anstieg der Lymphozyten nicht so deutlich nachweisbar, wie dies nach unseren Erkenntnissen für ein Rezidiv typisch wäre.
Diese Schlußfolgerung kann insofern als besonders günstig für den täglichen Klinikablauf gewertet werden, als daß durch interkurrente Infekte die Diagnose eines Rezidivs nicht behindert oder erschwert wird.

5.2. Knochenschmerzen

Es interessierte uns außerdem, ob ein Zusammenhang zwischen den häufig geäußerten Knochen- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten eines Rezidivs bestehe.
Dazu ermittelten wir aus den oben genannten 120 Krankengeschichten die Blutbilder von insgesamt 18 Kindern, die diese Symptome angaben (siehe Tab. 8). Darunter waren 13 Kinder (9 Jungen, 4 Mädchen), die über diese Beschwerden am Rezidivtag klagten. Bei 5 Kindern traten die Knochenschmerzen während der Remission auf.

Tabelle 8: Knochenschmerzen

	Hb	Thr	Leuc	Gra	Lym	Mono	Eos
	g/100ml	x 10^3	x 10^3	%	%	%	%
Mittelwert	9,9	128	14,2	37	38	8	1
Standardab.	2,2	122	18,9	30	28	26	2,7
Maximum	12,5	366	69,1	76	88	94	10
Minimum	6,5	9	1,1	0	0	0	0

Betrachtet man die Gesamtzahl der hämatologischen Rezidive, die in unserem Fall 39 betrugen, und setzt diese in Relation zur Anzahl der registrierten Knochenschmerzen, so kommt man zu der Schlußfolgerung, daß von den an der Universitätskinderklinik, München behandelten Leukämiepatienten ca. ein Drittel dieses Symptom am Rezidiv-Tag angaben.
Die Schmerzen an Gelenken oder Knochen dürfen zwar nicht allein als Rezidiv-spezifisch gewertet werden, da ja bei uns 5 Kinder auch während der Remission darüber klagten; es sollte aber trotzdem diesem Symptomenkomplex auch weiterhin große Aufmerksamkeit geschenkt werden.

6. LIFE TABLE Analyse

Nachdem wir uns schon in 4.5. mit den Auswirkungen des Therapiewechsels im Juli 1971 beschäftigt hatten und sahen, daß durch Therapie B das Blutbild günstiger beeinflußt wurde als durch Therapie A, interessierte uns natürlich die Frage, ob diese positiven Ergebnisse auch auf die Überlebenszeit der an ALL erkrankten Kinder übertragbar sind.

6.1. Überlebensrate / 6 Monate

Mit Hilfe der Life Table Analyse nach CUTLER und EDERER (3) wurden die Überlebensraten jeweils für einen Zeitraum von 6 Monaten bestimmt und in Abb. 4 graphisch dargestellt.

Anmerkung: Die "Überlebensraten" der Jahre 1966 bis 1967/1 sind wohl nur so erklärbar, als daß die aus diesem Zeitraum vorliegenden Krankenberichte sehr spärlich sind und nicht der wirklich behandelten Anzahl entsprechen !

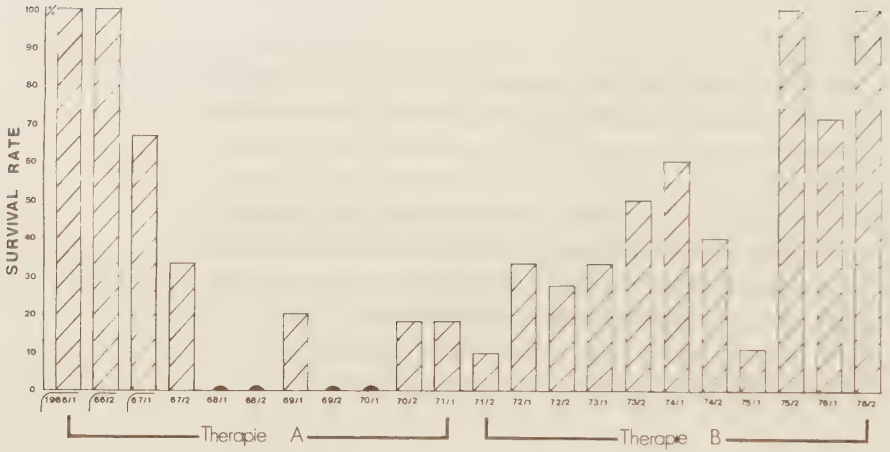


Abb. 4: Verteilungskurve der Überlebensraten / 6 Monate
im Zeitraum vom 1.1.1966 bis 31.12.1976.

Betrachtet man den Verlauf der Werte, so kann man, wenn man die Jahre 1966 bis 1967/1 aus obengenannten Gründen nicht berücksichtigt, ganz deutlich daran ablesen, daß mit Therapieform B erfolgreicher in Bezug auf die Überlebensrate therapiert wurde, als mit Therapieform A.

6.2. Gesamtüberlebenszeit

Um diese Behauptung zu unterstreichen, wurde nach CUTLER und EDERER (3) folgendes Diagramm erstellt, das die Überlebenszeit in Monate bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv (39 Kinder ⟶ Therapie A, 80 Kinder ⟶ Therapie B) darstellt. (siehe Abb.5)

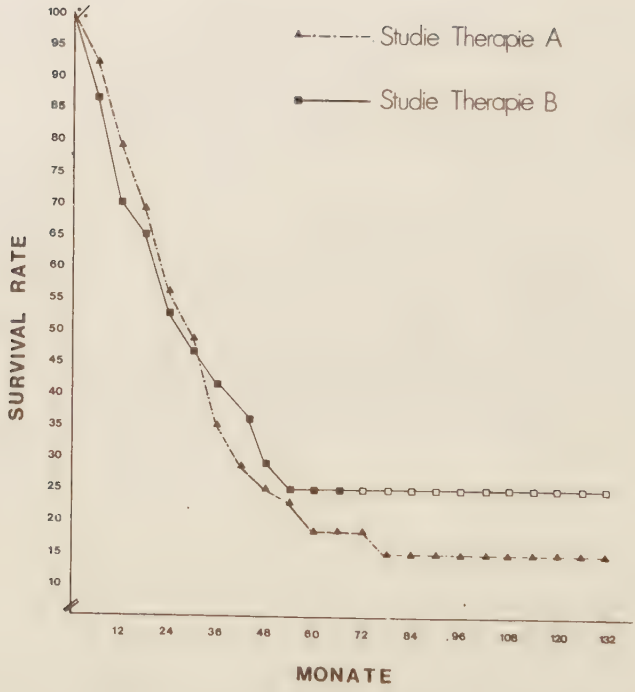


Abb. 5: Life Table Analyse nach CUTLER und EDERER von 39 Kindern (Studie Therapie A) und 80 Kindern (Studie Therapie B).

Wie Abb. 5 zeigt, bleiben die Werte bei Therapieschema A und B erst nach 4 1/2 Jahren annähernd konstant, genau genommen bei Therapie A sogar erst nach 6 Jahren. Dies scheint ein wichtiger Unterschied zu der von Mr.Pinkel, Memphis vertretenen Meinung zu sein, die besagt, daß Rückfälle nur im ersten Jahr nach Absetzen der Therapie auftreten würden. Die vergleichende Darstellung der Ergebnisse jedoch von Therapie A und B in Form einer Life Table Analyse läßt den besseren Erfolg von Therapie B deutlich erkennen.

6.3. Überlebensmuster

Zusätzlich wurden die oben dargestellten Werte mit dem MANTEL-HÄNSZEL-Test (18, 20, 21) auf Unterschiede im Überlebensmuster geprüft.

Tabelle 9: MANTEL-HÄNSZEL-Test

Intervall	Fälle Therapie A	✝	Fälle Therapie B	✝
1	39	3	80	10
2	36	5	65	12
3	31	4	48	3
4	27	5	41	8
5	22	3	32	3
6	19	5	26	3
7	14	3	17	2
8	11	1	12	2
9	10	1	8	1
10	9	2	4	0

Chi-Quadrat = 0,102498 ; FG = 1 ⟹
Gleiches Überlebensmuster in beiden Gruppen

Das Ergebnis dieses Tests ist insofern erstaunlich, als daß alle Kinder das gleiche Überlebensmuster aufweisen, unabhängig davon, ob sie nach Therapie A oder B behandelt worden sind.

Ob dies im Widerspruch zu den oben angestellten Überlegungen und Ausführungen steht, müßte noch geprüft werden. Vielleicht erklärt einerseits die geringe auswertbare Patientenzahl im Zeitraum von 1966 bis Juli 1971 dieses Ergebnis. Zum anderen kann eine der Forderungen des MANTEL-HÄNSZEL-Tests, nämlich nur ein Todesfall pro Absterbeintervall, aus gegebenen Gründen nicht erfüllt werden.

6.4. Dauer der 1. kompletten Remission

Tabelle 10: Behandlungsergebnisse von Studie A und Studie B

	Studie A		Studie B	
	n	%	n	%
Zugänge zur Studie	39	100	80	100
ausgeschlossen	5	-	3	-
Remissionsversager	2	5,8	4	5
Remissionsrate	32/34	94,2	73/77	95
gestorben in kompl.Remission	2	6,3	9	12,3
beurteilbar für Remissionsdauer	30	100	64	100
davon noch in 1.kompl. Remission	15	50	26	40,6
Rezidive	15	50	38	59,4

Als Ergänzung zu den oben angestellten Überlegungen soll nun noch der Nachweis geführt werden über die Dauer der 1. kompletten Remission (nach KAPLAN u. MEIER (14).

Therapie A: Von 39 in die Studie aufgenommenen Patienten mußten 5 ausgeschlossen werden, 2 stellten sich als Remissionsversager heraus und 2 starben während der Remission. Es ergibt

sich somit eine Remissionsrate von 94,2%.
Zur Auswertung gelangten 30 Kinder, von denen 15 während des Beobachtungszeitraumes von 5 1/2 Jahren ein Rezidiv bekamen (= 50%). Am Ende der Beobachtungszeit befand sich demnach noch die Hälfte der Gesamtpatientenzahl (15 Kinder) in 1.kompletter Remission.

Therapie B: Es fanden 80 Patienten Aufnahme in die Studie, davon wurden 3 ausgeschlossen. Unter den restlichen 77 Patienten waren 4 Remissionsversager, 9 starben in kompletter Remission. Die Remissionsrate beträgt also 95%.
Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte registriert werden, daß sich 38 Rezidive eingestellt hatten und sich somit nur noch 26 Patienten in 1.kompletter Remission befanden, die 40,6% des Gesamtpatientenkollektivs eingangs der Studie darstellen.

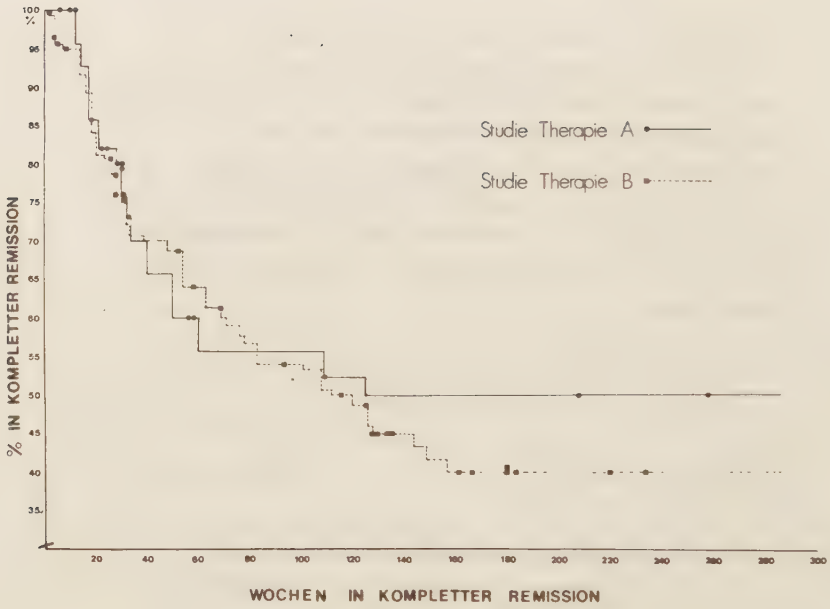


Abb. 6: Remissionskurven der Life Table Analyse nach KAPLAN und MEIER von Studie Therapie A und Studie Therapie B.

7. DISKUSSION

Das Resümee, das aus unserer Life Table Analyse gezogen werden kann, besagt, daß in der von Haunerschen Kinderklinik die oben erwähnten Therapieschemata im Rahmen ihrer Möglichkeiten mit gutem Erfolg eingesetzt wurden.
Die Ergebnisse können mit denen anderer Therapiezentren durchaus standhalten. RIEHM (28) berichtet, daß in seiner Klinik 66% der behandelten Kinder den Zeitraum von 12 Monaten überleben. Bei unserem Patientengut sind es zum Vergleich 70% (Therapie B) und sogar 79% mit Therapie A.
Wie in Abb. 5 dargestellt, leben nach 5 Jahren bei Studie (Therapie) B noch 25% der behandelten Kinder, bei Studie (Therapie) A sind es 18%, was dem allgemeinen Trend entspricht, daß mit zunehmend intensivierter Kombinationstherapie eine steigende Anzahl an 5-Jahre-Überlebender zu verzeichnen ist (1, 2, 29).

Was die Remission anbelangt, so wurde ein Vergleich im Bezug auf die Dauer der 1.kompletten Remission angestellt. Wie andere Autoren (2, 29) beschrieben, so wird auch bei uns in über 90% der Fälle eine erste Remission erreicht (siehe Tab. 10). Entsprechend der Life Table Analyse (nach KAPLAN und MEIER (14)) kann nach einem Beobachtungszeitraum von 5 1/2 Jahren ein Remissionsniveau der 1.kompletten Remission von 50% für Studie (Therapie) A und 40,6% für Studie (Therapie) B verzeichnet werden. RIEHM (25) erzielte in Berlin ein Remissionsniveau von 62%, das er seiner überaus aggressiven Anfangstherapie zuschreibt. Andere Autoren (34), die entsprechend Studie VII des St.Jude's Research Hospital, Memphis therapierten, erzielten eine Remissionsquote von 35%, mit eigener modifizierter Therapie von 54%.

Ein direkter Vergleich der Dauer der 1.kompletten Remission von 24 Monaten mit den "Urhebern" der von den Münchner Onkologen übernommenen Therapieform zeigt, daß wir mit 56% bei Studie (Therapie) A sogar 7% über dem Ergebnis des St.Jude's Research Hospital liegen (1, 29), wogegen wir bei Studie

(Therapie) B mit 53% im Gegensatz zu 68% (19) wesentlich schlechter abschneiden, was vielleicht damit zu erklären ist, daß nicht alle Kinder die Zusatztherapie erhielten. Läßt man die Vergleiche zu anderen Kliniken beiseite und konzentriert sich nur auf die Ergebnisse, die in der v. Haunerschen Kinderklinik erzielt wurden, so wird deutlich, daß der anfangs vermutete Unterschied zwischen Therapie A und Therapie B gar nicht so groß ist (siehe auch MANTEL-HÄNSZEL-Test).

Da zu dem Abschnitt "BLUTUNTERSUCHUNGEN BEIM REZIDIV" - worauf wir unser Hauptaugenmerk richteten - in der Literatur keine Angaben zu finden waren, sind wir in diesem Punkt auf eigene Ergebnisse und Überlegungen angewiesen; ein Vergleich mit den Erfahrungen anderer Zentren kann somit leider nicht erfolgen.
Es war für uns überraschend, daß ein ZNS-Rezidiv sich ebenso im Blutbild "ankündigt" wie ein hämatologisches Rezidiv (wenn auch nicht ganz so deutlich). Die Diagnose "ZNS-Rezidiv" wurde bisher nur aus dem Liquor gestellt, da man annahm, daß diese Rezidiv-Form auf das Gehirn beschränkt bleibe. Aufgrund unserer Ergebnisse muß man jedoch vermuten, daß diese (Liquor-) Leukämiezellen im Körper die Hämopoese nachhaltig beeinflussen, und zwar nicht mechanisch wie beim hämatologischen Rezidiv, sondern vielleicht mittels (hypothetischer) Überträgerstoffe.

FREIREICH (6), POLE (23), AUR et al.1970, EVENS et al.1970 sind der Meinung, daß eine systematische Ausbreitung der Leukämie ihren Ausgangspunkt im ZNS nehmen kann. Dies würde unsere Vermutungen unterstützen und einen "Kommunikationsmechanismus" zwischen ZNS und hämatopoetischen System diskutabel erscheinen lassen. Wogegen PRICE und JOHNSON (24) der Auffassung sind, daß Leukämie-Zellen die Blutgefäße des ZNS nicht durchdringen und somit eine Verbreitung nach "außen", d.h. in den gesamten Körper unmöglich erscheinen lassen.

Die unterschiedliche Einflußnahme von Therapie A und Therapie B auf das Blutbild läßt sich am besten an den Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten ablesen.

Die bei Therapie B erhöhten Granulozyten- und Monozytenwerte stellen, wie die klinischen Erfahrungen bis jetzt zeigen, einen nicht zu unterschätzenden Faktor bei der Infektabwehr (Bakterien) dar, die niedrige Lymphozytenzahl erhöht jedoch die Gefahr für virale und fungale Infektionen.
Die Annahme, daß derart niedrige Lymphozytenzahlen ein Rezidiv verhindern können, trifft bei unserem Krankengut offensichtlich nicht zu.
Das Verhalten der mit dem FRIEDMANN-Test ermittelten Parameter (Granulozyten, Lymphozyten) beim Rezidiv läßt sich bei einem Infekt nicht reproduzieren. Glücklicherweise, so könnte man sagen, denn durch diese Tatsache ist nach unseren Ergebnissen gesichert, daß interkurrente Infekte das Blutbild nicht in gleicher Weise beeinflussen wie ein Rezidiv.

Faßt man alle diese "positiven" Erkenntnisse zusammen, so könnte man zu dem Schluß verleitet werden, daß die Diagnose "Rezidiv" auch aus dem Blutbild leicht gestellt werden kann.
Berücksichtigt man aber, daß sich das Hoden-Rezidiv überhaupt nicht und das ZNS-Rezidiv deutlich nur im Bezug auf die Thrombozyten (minimale Schwankung der Lymphozytenzahlen) im Blutbild manifestiert, daß jedoch vielleicht auch Infekte (von uns nicht untersuchte !) Rezidiv-ähnliche Blutbilder machen können, so mutet die Diagnosestellung "Rezidiv" nicht mehr so einfach an.

Abschließend soll noch bemerkt werden, daß in Zukunft die von uns ermittelten "Rezidiv-Parameter" (Granulozyten, Lymphozyten) in der Praxis sorgfältig beobachtet werden sollten, um somit Erfahrungen zu gewinnen, ob sich tatsächlich die strenge Überwachung dieser beiden Blutbestandteile bei der Behandlung von Leukämie-Patienten prophylaktisch bewährt.

Wollte man die einagngs erwähnte Problemstellung mit ihren Ergebnissen auf einen Nenner bringen, so kann kurz gesagt

werden: Es fanden sich einige auf ein nahendes Rezidiv hinweisende Parameter, die, richtig interpretiert, für onkologisch ausgebildete Ärzte in spezialisierten Therapiezentren von besonderer Bedeutung sein können. Die Therapieform, die die Granulozyto- und Lymphozytopoese - denn um diese Zellart handelt es sich insbesondere - optimal beeinflussen kann, sollte bald entwickelt werden, denn dieser Punkt könnte einen (wenn auch kleinen)Fortschritt bei der Therapie von ALL-Patienten bedeuten.

8. ZUSAMMENFASSUNG:

Von Januar 1966 bis Dezember 1976 wurden in der von Haunerschen Kinderklinik der Universitätskinderklinik München insgesamt 181 Kinder mit akut lymphatischer Leukämie behandelt. Von 119 Kindern liegen entsprechende Unterlagen vor, so daß nur diese Krankengeschichten ausgewertet wurden. Bei der Induktionstherapie ergaben sich 2 Behandlungsgruppen:

In Gruppe A wurden 39 Kinder vom 1.1.1966 - 30.6.1971 entsprechend der Studie VII des Jude's Research Hospital Mempnis behandelt. Dabei wurde die Induktion mittels Vincristin (wöchentlich 1,5 mg/qm x 4 i.v.) und Prednison (40 mg/qm täglich oral über 28 Tage) erreicht.

In Gruppe B wurden 80 Kinder vom 1.7.1971 - 31.12.1976 in gleicher Weise wie in Gruppe A behandelt, erhielten aber zusätzlich bei der 3. und 4. Vincristin-Injektion noch Adriamycin (30 mg/qm i.v.) und L-Asparaginase (10 000 I.U./qm i.v.)

Die anschließende ZNS-Therapie wurde bei beiden Gruppen mit 2 400 rad MHD Kobalt 60 innerhalb von 3 Wochen durchgeführt. Zusätzlich wurden in dieser Zeit 5 x 12 mg/qm Methotrexat intrathekal gegeben.

In beiden Gruppen wurde eine 30 Monate dauernde Erhaltungstherapie mit 50 mg/qm 6-Mercaptopurin und 1 x wöchentlich 20 mg/qm oral Methotrexat sowie 200 mg/qm oral Endoxan durchgeführt.

Von 119 Kindern hatten 69 ein oder mehrere Rezidive. Dabei fanden sich 39 hämatologische Rezidive, 24 Rezidive im Zentralnervensystem und 4 Hodenrezidive. Kriterien für das hämatologische Rezidiv waren: Über 5% Blasten im Knochenmark bei 2 oder mehreren Punktionen oder über 25% Blasten bei einer Punktion.

Kriterien für das ZNS-Rezidiv waren: Blasten im Liquor, Nachweis durch Ausstrich gefordert.
Kriterien für ein Hodenrezidiv waren: Hodeninfiltrat.

Bei allen Patienten mit Rezidiven wurde 9, 6 und 3 Wochen vor dem Rezidiv retrospektiv überprüft, ob im peripheren Blutbild prämonitorische Veränderungen für ein Rezidiv gesichert werden konnten. Als Kriterium für eine Änderung eines Parameters im peripheren Blut diente der t-Test für unverbundene Stichproben und der FRIEDMANN-Test - eine Rang-Varianz-Analyse für mehrere verbundene Stichproben.

Es fand sich 3 Wochen vor einem hämatologischen Rezidiv ein signifikanter Abfall der Thrombozyten und ein signifikanter Abfall der Granulozyten bereits 6 Wochen vor dem Rezidiv bei gleichzeitigem signifikanten Anstieg der Lymphozyten. Die Monozytenzahlen sanken, beginnend 6 Wochen vor dem Rezidiv ab: Der Abfall ist im t-Test signifikant, im FRIEDMANN-Test wurde keine Signifikanz nachgewiesen. Alle übrigen Blutbildparameter wie Hb, Gesamtleukozytenzahl, Anzahl der Eosinophilen blieben unverändert.

Vor einem ZNS-Rezidiv war lediglich ein signifikanter Abfall der Thrombozyten nachweisbar. Bei Hodenrezidiv war keine Beeinflussung der Blutbildwerte erkennbar.

Die geschilderten Änderungen der Blutbildparameter waren bei beiden Therapieformen nachweisbar, jedoch waren die Ausgangswerte der Granulozytenzahlen und Monozytenzahlen bei Therapie B höher, der Lymphozytengehalt niedriger als bei Therapie A.

Das Verhalten der mit dem FRIEDMANN-Test ermittelten signifikanten Veränderung der Blutbildparameter bei Rezidiven konnte bei interkurrenten Infekten nicht beobachtet werden.

Unter Einsatz statistischer Methoden (Life table Analyse nach CUTLER und EDERER, KAPLAN und MEIER) wurden berechnet:

1. Die Dauer der 1. kompletten Remission für diejenigen Kinder der Studie A und B, die nach der in der Studie vorgesehenen Injektionstherapie in Remission kamen. Nicht berücksichtigt wurden Kinder in kompletter Remission, die verstarben. Unter diesen Voraussetzungen waren für eine Remissionsdauer der Studie A 30 und der Studie B 64 Kinder auswertbar. Bei diesen Kindern traten Rezidive in 50 bzw. 59,4% der Fälle auf. Die Rezidive ereigneten sich innerhalb von 160 Wochen nach Erreichen der 1. Remission.

2. Die Überlebenszeit aller Kinder, jeweils 6 Monate nach Therapiebeginn, bezogen auf das jeweilige Behandlungsjahr 1966 bis 1976 und die Gesamtüberlebenskurve über 132 Monate nach Therapiebeginn. Bei Studie A handelt es sich um Realdaten, bei Studie B (Beobachtungszeitraum 1.7.1971 - 31.12.1976 z.T. um prospektive Daten.

Es zeigte sich eine Verbesserung der Überlebensrate pro 6 Monaten bei Studie B gegenüber A. Die Verhältnisse lassen sich am besten bei der Betrachtung der Gesamtüberlebensrate nach 132 Monaten demonstrieren: Nach dieser Zeit überlebten bei Studie B noch 25% der Kinder und bei Studie A noch 15% der Kinder.

Wurde das Überlebensmuster nach dem MANTEL-HAENSZEL-Test geprüft, ergab sich jedoch für beide Studien wegen der geringen Fallzahl kein Unterschied.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) AUR, R.J.A., M.S. VERZOSA, H.D. HUSTU, J.V. SIMONE:
Total Therapy of Childhood akute Lymphozytic Leukemia,
Study IX, Prtocol 9/75
St.Jude's Children's Research Hospital, Memphis

(2) CROWTHER D.:
Intensive Treatment of Acute Leukaemia
The British Journal of Clinical Practice

(3) CUTLER, SIDNEY J. and EDERER, FRED:
Maximum utilization of the life table method and
analyzing survival
J.Chronic.Disease, Dezember 1958, 699 - 712

(4) DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
6.Auflage, Seite 167 ff

(5) FRAUMENI, J.F.Jr., R.W.MILLER:
Epidemiology of human leukemia:
Recent observations
J.nat.Cancer Inst. 38 (1967) 593

(6) FREIREICH, E.J., L.B.THOMAS, E.FREI, R.D.FRITZ,
C.E.FORKNER:
A distinctive type of intracerebral hemorrhage associated
with blastic crisis in patients with leukemia
Cancer 13 (1960), 146 - 154

(7) HAAS R.J.:
Leukämie
In: Pädiatrische Haematologie
Herausgeber: E.Kleihauer
Springer Verlag 1978 (im Druck)

(8) HAAS R.J., G.E. JANKA:
Therapie Protokoll für Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie
Therapie-Protokoll für ALL-Patienten (77-01)
Universitäts-Kinderklinik München

(9) HARDISTY, R.M., M.M. TILL:
Acute Leucemia 1959 - 1964:
Factors affecting Prognosis
Arch.Dis.Childhood (1968), 107

(10) v.HARNACK, G.-A.:
Kinderheilkunde
Springer Verlag 1974

(11) HUGHES,W.T., S.FELDMANN, R.J.A.AUR, M.S.VERZOSA, H.O.HUSTU, J.V.SIMONE:
Intensity of Immunsuppressive Therapy and the incidence of Pneumocystis Carinii Pneumonitis
Cancer, Vol 36 (1975), 2004 - 2009

(12) JACQUILLAT, Cl., M.WEIL, G.SCHAISON, J.DELOBEL, A.BUSSEL, R.BRUNEL-KOTSCHI, M.F.GEMON, J.P.LOISEL:
Behandlung der akuten Leukämie bei Kindern
Med.Klin. 67 (1972), Nr. 31, 1011

(13) JUNGI, W.F.:
Therapie der akuten Leukämien
Schweiz. med.Wschr. 103 (1973), 1310 - 1314

(14) KAPLAN, E.L., P.MEIER:
Nonparametric estimation from incomplete obsercations
Journal of the American Statistical Association 53 (Juni 1958)
Seite 457 - 481

(15) KRIVIT, W., G.GILCRIST, E.G.BEATTY:
The need for chemotherapy after prolonged complete
remission in acute leukemia of childhood
J.Pediat. 76 (1970), 138

(16) LAMPERT, F.:
Krebs im Kindesalter
Urban & Schwarzenberg 1972, 2.Auflage

(17) LEVINE, A.S., S.C.SCHIMPFF, R.G.GRAW, R.C.YOUNG:
Hematologic malignancies and other marrow failure states:
Progress in the management of complicating infections
Semin.Hematol. 11 (1974), 141 - 202

(18) MANTEL, N.:
Evaluation of survival data and two new rank order
statistics arrising in its consideration
Cancer Chemotherapy Reports 50, 3 (1966), Seite 163 - 170

(19) MAUER, A.M., J.V.SIMONE:
The current status of the treatment of childhood
acute lymphoblastic leukemia
Cancer treatment Reviews 3 (1976), 17 - 41

(20) PETO, R.:
Rank tests of maximum power against "Lehmann"-Type alternatives
Biometrica 59 (1972), Seite 472 - 474

(21) PETO, R., PETO J:
Asymptotically efficient rank in variant test prozedures
Journal of Royal Statistical Society (A) 135 (1972), Seite 185 - 206

(22) PIERCE, M.I., H.B.NAYNE, R.HEYN, J.A.WOLFF, E.S.GILBERT:
Epidemiological Factors and Survival Experience in 1770 Children with Acute Leukemia
Cancer 23 (1969), 1296 - 1304

(23) POLE, J.G.:
Childhood leukaemia presenting in the central nervous system
Archives of Disease in Childhood (1973), 48, 867

(24) PRICE, R.A., W.JOHNSON:
The Central Nervous System in Childhood Leukemia:
I. The Arachnoid
Cancer, Vol.31, Nr. 3 (1973), 520 - 533

(25) RIEHM, H., H.GADNER, G.WELTE:
Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren
Klin.Pädiat. 189 (1977), 89 - 102

(26) SACHS, L.:
Angewandte Statistik
Springer Verlag, 4.Auflage, Seite 422 ff

(27) SCHRÖTER, PRINDULL, KAEHLER:
"Blutkrankheiten im Kindesalter"
Urban & Schwarzenberg 1976

(28) SIMONE, J.V.:
Factors That Influence Haematological Remission Duration
In acute Lymphocytic Leukaemia
British Journal of Haematology 32 (1976), 465

(29) SIMONE, J.V., E.HOLLAND, W.JOHNSON:
Fatalities During Remission of Childhood Leukemia
Blood 39 (1972), 759 - 770

(30) SULLIVAN, M.P.:
Complications in the Treatment for acute Leukemia
Neoplasia in Childhood (1967), 259 - 266

(31) SUTOW, W.W., T.J.VIETTI, D.J.FERNBACH:
Clinical Pediatric Oncology (1973), 194 - 226

(32) TSUKIMOTO, I., K.Y.WONG, B.C.LAMPKIN:
Surface Markers and Prognostic Factors in ALL
NEJM (1976), 245 - 248

(33) VIOLA, M.V.:

Acute Leukemia and Infection
JAMA 201 (1967), 923

(34) WINKLER, K., G.GAEDICKE, I.GROSCH-WÖRNER,
G.MARSMANN, G.LANDBECK:
Zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie
im Kindesalter
Klin.Pädiatrie 189 (1977), 74 - 88

L E B E N S L A U F

Am 8.August 1954 wurde ich, Marion Wiedemann, als erstes Kind des Kaufmanns Hans Wiedemann und dessen Ehefrau Elly, geb. Hunger, in Nördlingen geboren. Mein Vater verstarb am 3.Oktober 1967.
Nach der Absolvierung der Volksschule wechselte ich im September 1965 auf das Theodor-Heuss-Gymnasium, Nördlingen über und legte dort am 22.Juni 1974 die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1974/75 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität,München. Hier legte ich am 27.August 1976 die ärztliche Vorprüfung und am 26.August 1977 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Gegenwärtig befinde ich mich im dritten klinischen Semester.